

صلى الله عليه وسلم



دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده مهندسی مواد

**ساخت و بهینه سازی نانوذرات منیزیم فلئورهیدروکسی آپاتیت و داربست
نانو کامپوزیتی پلی کاپرولاکتون – نانوذرات با کاربرد بازخلق بافت استخوان**

رساله دکتری مهندسی نانومواد

زینب فرشته

اساتید راهنما

دکتر محمد حسین فتحی

دکتر رضا مظفری نیا

تابستان ۱۳۹۳



دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده مهندسی مواد

رساله دکتری خانم زینب فرشته

تحت عنوان

**ساخت و بهینه سازی نانوذرات منیزیم فلئورهیدروکسی آپاتیت و داربست
نانوکامپوزیتی پلی کاپرولاکتون - نانوذرات با کاربرد بازخلق بافت استخوان**

در تاریخ ۱۳۹۳/۶/۳ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت.

- | | |
|--------------------------|-------------------------------|
| دکتر محمد حسین فتحی | ۱- استاد راهنمای پایان نامه |
| دکتر رضا مظفری نیا | ۲- استاد راهنمای پایان نامه |
| دکتر شادپور ملک پور | ۳- استاد مشاور پایان نامه |
| دکتر محمدعلی گلعداز | ۴- استاد داور پایان نامه |
| دکتر سعید نوری خراسانی | ۵- استاد داور پایان نامه |
| دکتر مسعود صلواتی نیاسری | ۶- استاد داور پایان نامه |
| دکتر کیوان رئیسی | سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده |

چکیده

هدف از پژوهش حاضر طراحی، توسعه نانوفناوری در ساخت، بهینه‌سازی و مشخصه‌یابی نانوذرات منیزیم فلئورآپاتیت و نیز داربست‌های نانوکامپوزیتی پلیمر - نانوذرات بهینه شده منیزیم فلئورآپاتیت با انگیزه ترمیم و بازسازی دوباره استخوان برای کاربردهای خاص بود. در ابتدا نانوذرات فلئور هیدروکسی آپاتیت با روش فعال سازی مکانیکی ساخته شد. سپس جایگزینی یون منیزیم به جای یون کلسیم در شبکه بلوری نانوذرات فلئور هیدروکسی آپاتیت به انجام شد. تاثیر مقدار یون جایگزین شده در شبکه بلوری نانوذرات فلئور هیدروکسی آپاتیت بررسی شد. به منظور بررسی تاثیر روش ساخت بر روی خواص نانوذرات منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت، نانوذرات مذکور با روش سل-ژل نیز ساخته شد و خواص زیست‌فعالی نانوذرات ساخته شده به دو روش سل-ژل و فعال‌سازی مکانیکی مورد ارزیابی قرار گرفت. به منظور افزایش ظرفیت محلول پلیمری جهت بارگذاری نانوذرات، سطح نانوذرات با استفاده از آمینواسیدهای ایزولوسین، لوسین، آلانین و فنیل آلانین اصلاح شد. سپس داربست نانوکامپوزیتی پلی‌کاپرولاکتون - منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت به روش الکتروریسی ساخته شد. پارامترهای مختلف فرایند الکتروریسی توسط مدل تاگوچی مورد بررسی قرار گرفت. به منظور کاهش قطر الیاف، از سیستم دو حلالی بهره گرفته شد و در نهایت محلول با حلال کلروفرم:تانول با نسبت (۲۰:۸۰) و غلظت پلیمر ۱۲ درصد وزنی برای ساخت داربست نانوکامپوزیتی با غلظت‌های مختلف نانوذرات (۱، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ درصد وزنی) مورد استفاده قرار گرفت. در ابتدا با افزایش میزان نانوذرات بیوسرامیکی (۵٪)، استحکام کششی نیز افزایش می‌یابد. با افزایش بیشتر نانوذرات درون کامپوزیت، خواص مکانیکی کاهش می‌یابد. خواص زیست‌فعالی و زیست‌اضحالی ارزیابی شد و آزمون کشت سلول برای سنجش چسبندگی سلولی داربست‌های نانوکامپوزیتی ساخته شده به اجرا در آمد. همچنین نانوذرات ساخته شده به روش سل - ژل از سرعت تخریب کم‌تری برخوردار بوده و سرعت تشکیل آپاتیت بالایی نیز دارند که می‌تواند به دلیل دارا بودن خواص زیست‌فعالی بیشتر نانوذرات ساخته شده با روش سل-ژل باشد. نتایج حاصل از مدل تاگوچی نشان داد که میزان تاثیر گذاری غلظت پلیمر و نوع حلال از دیگر پارامترهای مورد بررسی بیشتر است. همچنین پارامترهای ولتاژ اعمالی، فاصله نازل تا جمع‌کننده و غلظت سرامیک در رتبه‌های بعدی قرار دارد. داربست‌های نانوکامپوزیتی ساخته شده با نانوذرات منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت اصلاح شده خواص آب‌دوستی بهتری را نسبت به داربست‌های نانوکامپوزیتی ساخته شده با نانوذرات اصلاح نشده دارد. توزیع نانوذرات منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت اصلاح شده در داربست کامپوزیتی بسیار یکنواخت و مطلوب بود. افزایش نانوذرات منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت اصلاح شده سبب افزایش قابل توجه خواص زیست‌فعالی و چسبندگی سلولی داربست نانوکامپوزیتی شد. خواص زیست‌اضحالی داربست‌های نانوکامپوزیتی ساخته شده با نانوذرات منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت اصلاح شده در مقایسه با سایر نمونه‌ها کاهش سرعت تخریب داربست‌های نانوکامپوزیتی را اثبات نمود. داربست‌های نانوکامپوزیتی ساخته شده با خواص بهبود یافته و بهینه، کاندیدای مناسبی برای بازخلاق بافت استخوان است.

کلمات کلیدی: فرایند فعال‌سازی مکانیکی، الکتروریسی، نانوذرات منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت، نانوکامپوزیت، اصلاح‌سازی سطح.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فهرست مطالب	شش
فهرست اشکال	نه
فهرست جداول	دوازده
نمادها	سیزده
چکیده	چهارده
فصل اول: مقدمه	۱
فصل دوم: مروری بر منابع	۴
۱-۲- نانو فناوری	۴
۲-۲- بررسی ساختار استخوان	۶
۳-۲- مکانیزم تشکیل استخوان	۷
۴-۲- نیاز درمانی بازخلق استخوان	۸
۵-۲- مهندسی بافت	۹
۶-۲- مواد مورد نیاز داربست‌های نانو کامپوزیتی مهندسی بافت	۱۱
۷-۲- پلیمرها	۱۲
۸-۲- روش‌های ساخت نانو مواد	۱۷
۱-۸-۲- روش‌های مکانیکی ساخت نانو مواد	۱۸
۲-۸-۲- سل - ژل	۲۰
۹-۲- روش‌های پایدار سازی نانو مواد	۲۳
۱۰-۲- نانو بیو سرامیک‌ها	۲۶
۱-۱۰-۲- منیزیم هیدروکسی آپاتیت	۳۰
۱۱-۲- روش‌های ساخت نانو کامپوزیت‌های پلیمری	۳۵
۱-۱۱-۲- الکتروریسی	۳۶
۱۲-۲- داربست نانو کامپوزیتی پلیمر / سرامیک با کاربرد به عنوان مهندسی بافت استخوان	۳۸
۱۲-۲- جمع‌بندی	۴۱
فصل سوم: مواد، تجهیزات و روش تحقیق	۴۲
۱-۱-۳- ساخت نانوذرات منیزیم فلئوئور هیدروکسی آپاتیت به روش فعال‌سازی مکانیکی	۴۲
۲-۱-۳- ساخت نانوذرات منیزیم فلئوئور هیدروکسی آپاتیت به روش سل - ژل	۴۲
۲-۳- روش‌های ساخت داربست‌های نانو کامپوزیتی با استفاده از فرایند الکتروریسی	۴۳

۴۳	۱-۲-۳- آماده سازی محلول پلیمری
۴۳	۲-۲-۳- روش های ایجاد داربست های نانو کامپوزیتی بهینه و سایر مواد مورد نیاز
۴۴	۳-۲-۳- بررسی پارامترهای موثر بر فرایند الکتروریسی و بهینه سازی آنها
۴۶	۴-۲-۳- اصلاح سازی سطح نانوذرات منیزیم فلئوئور هیدروکسی آپاتیت
۴۷	۳-۳- مشخصه یابی داربست های نانو کامپوزیتی ساخته شده
۴۷	۱-۳-۳- آزمون پراش پرتو ایکس
۴۸	۲-۳-۳- ارزیابی خواص حرارتی
۴۸	۳-۳-۳- آزمون طیفسنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه
۴۹	۴-۳-۳- آزمون یون سنجی به روش پلاسمای زوج القایی
۴۹	۵-۳-۳- بررسی و مطالعه با میکروسکوپ الکترونی روبشی
۴۹	۶-۳-۳- تجزیه عنصری با روش طیف سنجی تفکیک انرژی پرتو ایکس
۴۹	۷-۴-۳- بررسی و مطالعه میکروسکوپ الکترونی عبوری
۵۰	۸-۳-۳- بررسی خواص مکانیکی
۵۰	۹-۳-۳- تعیین زاویه تماس با آب
۵۰	۱۰-۳-۳- تایید اصلاح سازی سطح نانوذرات با استفاده از آزمون زمان ته نشینی رسوب
۵۰	۱۱-۳-۳- بررسی خواص زیست فعالی و زیست سازگاری
۵۲	۱۲-۳-۳- بررسی خواص زیست اضمحلالی
۵۳	۱۳-۳-۳- بررسی اثر سمیت سلولی نانوذرات کامپوزیتی
۵۵	۱۴-۳-۳- تعیین مورفولوژی و چسبندگی سلولی
۵۶	۴-۳- نرم افزارهای مورد نیاز
۵۷	فصل چهارم: نتایج و بحث
۵۷	۱-۴- ساخت نانوذرات فلئوئور هیدروکسی آپاتیت به روش فعال سازی مکانیکی
۵۷	۱-۱-۴- ارزیابی ساختاری (فازی)
۶۲	۲-۱-۴- آزمون طیف سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه
۶۴	۳-۱-۴- ارزیابی میکروسکوپ الکترونی روبشی
۶۵	۵-۱-۴- ارزیابی میکروسکوپ الکترونی عبوری
۶۵	۲-۴- ساخت نانوذرات منیزیم فلئوئور هیدروکسی آپاتیت به روش فعال سازی مکانیکی
۶۶	۱-۲-۴- ارزیابی ساختاری (فازی)
۶۷	۲-۲-۴- یون سنجی به روش پلاسمای زوج القایی
۶۸	۳-۲-۴- ارزیابی رفتار زیست فعالی نانوذرات منیزیم فلئوئور آپاتیت
۷۴	۲-۳-۲-۴- ارزیابی رفتار زیست تخریب پذیری نانوذرات منیزیم فلئوئور آپاتیت

- ۳-۴- بهینه سازی فرایند الکتروریسی داربست نانو کامپوزیتی ۷۵
- ۱-۳-۴- بهینه سازی پارامترهای فرایند الکتروریسی با استفاده از مدل تاگوچی ۷۵
- ۲-۳-۴- بهینه سازی داربست نانو کامپوزیتی پلی کاپرولاکتون - منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت ۷۹
- ۳-۳-۴- تعیین درصدهای وزنی نانوذرات منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت در نانو کامپوزیت پلیمری ۸۴
- ۴-۴- ارزیابی خواص فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی داربست نانو کامپوزیتی ۸۷
- ۱-۴-۴- آزمون پراش پرتو ایکس داربست نانو کامپوزیتی ۸۷
- ۲-۴-۴- آزمون طیف سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه داربست نانو کامپوزیتی ۸۸
- ۳-۴-۴- تجزیه عنصری با روش طیفسنجی تفکیک انرژی پرتو ایکس داربست نانو کامپوزیتی ۹۰
- ۴-۴-۴- ارزیابی میکروسکوپی الکترونی عبوری داربست نانو کامپوزیتی ۹۱
- ۵-۴-۴- تجزیه وزن سنجی حرارتی داربست نانو کامپوزیتی ۹۱
- ۶-۴-۴- ارزیابی خواص مکانیکی نانو کامپوزیتی ۹۳
- ۷-۴-۴- ارزیابی خواص زیست فعالی و زیست سازگاری ۹۶
- ۸-۴-۴- ارزیابی خواص زیست اضمحلالی ۱۰۳
- ۹-۴-۴- ارزیابی رفتار سلول های استخوان ساز ۱۱۰
- ۵-۴- ساخت داربست نانو کامپوزیتی پلی کاپرولاکتون- منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت اصلاح شده ۱۱۵
- ۱-۵-۴- اصلاح سازی سطح نانوذرات منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت ۱۱۵
- ۲-۵-۴- ارزیابی خواص فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی داربست پلی کاپرولاکتون- منیزیم فلئور هیدروکسی آپاتیت اصلاح شده ۱۲۵
- ۳-۵-۴- ارزیابی خواص زیست فعالی و زیست سازگاری ۱۲۹
- ۴-۵-۴- ارزیابی خواص زیست اضمحلالی ۱۳۰
- ۵-۵-۴- ارزیابی رفتار سلول های استخوان ساز ۱۳۲
- فصل پنجم: نتیجه گیری و پیشنهادات ۱۳۳
- ۱-۵- نتیجه گیری ۱۳۳
- ۲-۵- راه آینده ۱۳۵
- منابع و مراجع ۱۳۶

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۲-۱- ساختار استخوان در مقیاس‌های طولی متفاوت	۷
شکل ۲-۲- اهمیت زیست تخریب پذیری و نیز فاکتورهای مؤثر بر روی فرایند	۱۰
شکل ۲-۳- ساختار شیمیایی پلی ۴- کاپرولاکتون	۱۴
شکل ۲-۴- عوامل مؤثر بر آلیاژسازی مکانیکی	۱۹
شکل ۲-۵- طرح عمومی عملیات آسیاکاری	۲۰
شکل ۲-۶- شمایی از خلاصه فرایند سل - ژل	۲۱
شکل ۲-۷- نحوه آرایش مخلوط لیگاندهای اولئیک اسید و الئیدیک اسید	۲۳
شکل ۲-۸- پایداری الکترواستاتیکی نانوذرات کلونیدی	۲۴
شکل ۲-۹- نمایش شماتیکی از آرایش مختلف لیگاند در اطراف نانوذرات	۲۴
شکل ۲-۱۰- دو مدل آرایش زنجیره‌های هیدروکربنی آبگریز	۲۵
شکل ۲-۱۱- سلول واحد هیدروکسی آپاتیت	۳۱
شکل ۲-۱۲- ساختار پایدار شبکه واحد منیزیم هیدروکسی آپاتیت	۳۱
شکل ۲-۱۳- منحنی تجزیه حرارتی هیدروکسی آپاتیت خالص و نمونه حاوی منیزیم	۳۴
شکل ۲-۱۴- شمایی فرایند الکترورسی	۳۷
شکل ۳-۱- طرحواره ساخت نانوذرات منیزیم هیدروکسی فلونور آپاتیت به روش سل - ژل	۴۳
شکل ۳-۲- طرحواره اصلاح سطح نانوذرات منیزیم فلونور هیدروکسی آپاتیت	۴۷
شکل ۴-۱- الگوی پراش پرتو ایکس از نمونه FA100 تهیه شده در زمان‌های مختلف آسیاکاری	۵۸
شکل ۴-۲- الگوی پراش پرتو ایکس از نمونه FA50 تهیه شده در زمان‌های مختلف آسیاکاری	۵۹
شکل ۴-۳- الف) روند تغییرات کرنش ایجاد شده در شبکه بلوری، ب) روند تغییرات اندازه دانه	۵۹
شکل ۴-۴- الگوهای پراش پرتو ایکس نمونه‌های FA، FA25، FA50، FA75 و FA100	۶۱
شکل ۴-۵- طیف مادون قرمز با تبدیل فوریه الف) نمونه FA100 در زمان‌های مختلف آسیاکاری	۶۳
شکل ۴-۶- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی از نمونه فلونور آپاتیت (FA100)	۶۴
شکل ۴-۷- الف و ب) تصاویر میکروسکوپی الکترونی عبوری با بزرگ‌نمایی‌هایی مختلف	۶۵
شکل ۴-۸- الگوی پراش پرتوی ایکس پودرهای FA-Mg0، FA-Mg5 و FA-Mg10	۶۷
شکل ۴-۹- الف) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی و ب) تصویر میکروسکوپی الکترونی عبوری	۶۸
شکل ۴-۱۰- تغییرات pH محلول شیبیه‌سازی شده بدن در زمان‌های غوطه‌وری	۶۹
شکل ۴-۱۱- تغییرات غلظت یون منیزیم در محلول شیبیه‌سازی شده بدن در زمان‌های غوطه‌وری	۷۰
شکل ۴-۱۲- تغییرات غلظت یون کلسیم در محلول شیبیه‌سازی شده بدن در زمان‌های غوطه‌وری	۷۱

- شکل ۴-۱۳- تغییرات غلظت یون فسفر در محلول شبیه‌سازی شده بدن در زمان‌های غوطه‌وری ۷۲
- شکل ۴-۱۴- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی از سطح نمونه‌های ۷۳
- شکل ۴-۱۵- نمودار تغییرات وزنی پودرهای نانوذرات منیزیم فلئوریدروکسی آپاتیت ۷۴
- شکل ۴-۱۶- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی مربوط به نمونه‌های طراحی شده با مدل تاگوچی ۷۶
- شکل ۴-۱۷- میزان تاثیر گذاری پارامترهای مختلف در سیستم مورد بررسی با استفاده از مدل تاگوچی ۷۸
- شکل ۴-۱۸- تصویر میکروسکوپی الکترونی روبشی و نمودار توزیع قطر الیاف تهیه شده ۷۹
- شکل ۴-۱۹- تصاویر میکروسکوپی الکترونی عبوری نانوالیاف تهیه شده ۷۹
- شکل ۴-۲۰- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی و منحنی توزیع اندازه قطر الیاف ۸۰
- شکل ۴-۲۱- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی نمونه‌های تهیه شده از سیستم‌های حلال دوتایی ۸۲
- شکل ۴-۲۲- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی نمونه‌های تهیه شده از سیستم‌های حلال دوتایی ۸۳
- شکل ۴-۲۳- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی و نمودار توزیع قطر نانوالیاف ۸۶
- شکل ۴-۲۵- الگوی پراش پرتو ایکس الف) داربست پلی کاپرولاکتون خالص و داربست‌های نانو کامپوزیتی ۸۸
- شکل ۴-۲۶- طیف‌های مادون قرمز با تبدیل فوریه بدست آمده از پلی کاپرولاکتون خالص ۸۹
- شکل ۴-۲۷- نقشه پرتو ایکس عناصر موجود در ترکیب نانو کامپوزیت‌های ۹۰
- شکل ۴-۲۸- تصاویر میکروسکوپی الکترونی عبوری الف، ب) پلی کاپرولاکتون خالص ۹۲
- شکل ۴-۲۹- نمودار وزن سنجی حرارتی نانوذرات منیزیم فلئوریدروکسی آپاتیت ۹۳
- شکل ۴-۳۰- تغییرات کاهش وزن داربست‌های نانو کامپوزیتی نسبت به مقدار درصد وزنی ۹۳
- شکل ۴-۳۱- نمودارهای تنش- کرنش داربست‌های پلی کاپرولاکتون خالص و نانو کامپوزیتی ۹۶
- شکل ۴-۳۲- الف) تغییرات pH، ب) روند تغییرات غلظت یون منیزیم، ج) روند تغییرات غلظت ۹۷
- شکل ۴-۳۳- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی داربست نانو کامپوزیتی فیلمی ۹۸
- شکل ۴-۳۴- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی داربست نانو کامپوزیتی ۱۰۰
- شکل ۴-۳۵- نمودار تغییرات وزنی داربست‌های نانو کامپوزیتی حاوی مقادیر ۱۰۰
- شکل ۴-۳۶- الگوی پراش پرتو ایکس داربست الف) پلیمر خالص و داربست‌های نانو کامپوزیتی ۱۰۱
- شکل ۴-۳۷- طیف‌های مادون قرمز با تبدیل فوریه بدست آمده از داربست نانو کامپوزیتی ۱۰۲
- شکل ۴-۳۸- شماتیک فرایند تشکیل آپاتیت بر روی هیدروکسی آپاتیت ۱۰۳
- شکل ۴-۴۱- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی داربست نانو کامپوزیتی ۱۰۶
- شکل ۴-۴۲- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی داربست پلیمری ۱۰۸
- شکل ۴-۴۳- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی داربست نانو کامپوزیتی ۱۰۹
- شکل ۴-۴۴- نتایج آزمون MTT برای تعیین سمیت داربست‌های نانو کامپوزیتی ۱۱۱
- شکل ۴-۴۵- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی مربوط به کشت سلول داربست‌های نانو کامپوزیتی ۱۱۳
- شکل ۴-۴۶- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی مربوط به کشت سلول داربست‌های نانو کامپوزیتی ۱۱۴

- شکل ۴-۴۷- طیف مادون قرمز نانوذرات منیزیم فلئوریدروکسی آپاتیت اصلاح شده ۱۱۶
- شکل ۴-۴۸- طیف مادون قرمز با تبدیل فوریه آلاین. ۱۱۸
- شکل ۴-۴۹- طیف مادون قرمز با تبدیل فوریه فنیل آلاین. ۱۱۹
- شکل ۴-۵۰- طیف مادون قرمز با تبدیل فوریه لوسین. ۱۱۹
- شکل ۴-۵۱- طیف مادون قرمز با تبدیل فوریه ایزولوسین. ۱۲۰
- شکل ۴-۵۲- طیف مادون قرمز با تبدیل فوریه الف) نانوذرات منیزیم فلئوریدروکسی آپاتیت ۱۲۰
- شکل ۴-۵۳- برهمکنش مولکولهای آمینواسید به عنوان اصلاح کننده با سطح نانوذرات ۱۲۱
- شکل ۴-۵۴- منحنی وزنسنجی حرارتی نانوذرات منیزیم فلئوریدروکسی آپاتیت اصلاح شده ۱۲۱
- شکل ۴-۵۵- الگوی پراش پرتو ایکس الف) نانوذرات ۱۲۲
- شکل ۴-۵۶- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی الف) نانوذرات منیزیم فلئوریدروکسی آپاتیت ۱۲۳
- شکل ۴-۵۷- تصاویر میکروسکوپی الکترونی عبوری الف و ب) نانوذرات ۱۲۴
- شکل ۴-۵۸- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی و نمودار توزیع اندازه قطر نانوالیاف ۱۲۶
- شکل ۴-۵۹- نقشه پرتو ایکس عناصر موجود در ترکیب نانوکامپوزیت های. ۱۲۷
- شکل ۴-۶۰- تصاویر میکروسکوپی الکترونی عبوری نانوالیاف کامپوزیتی حاوی ۱۲۸
- شکل ۴-۶۱- شمایی از شکل قطره بعد از ۵ ثانیه قرارگیری در سطح ۱۲۹

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۲- مزایا و معایب پلیمرهای مورد استفاده در مهندسی بافت استخوان و غضروف	۱۵
ادامه جدول ۱-۲- مزایا و معایب پلیمرهای مورد استفاده در مهندسی بافت استخوان و غضروف	۱۶
جدول ۲-۳- علامت اختصاری، ترکیب شیمیایی و نسبت کلسیم به فسفر در انواع مختلف کلسیم فسفات ها	۲۷
جدول ۲-۴- برخی از مهم ترین سرامیک ها، سیمان ها و شیشه های زیست فعالی تجاری	۲۹
جدول ۲-۵- تاثیر افزایش پارامترهای مختلف الکترورسی بر روی تغییرات قطر الیاف	۳۸
جدول ۳-۱- مقادیر وزنی (بر حسب گرم) هر یک از مواد اولیه در مخلوط پودری اولیه	۴۳
جدول ۳-۲- عوامل مؤثر و سطوح انتخاب شده برای انجام آزمایش ها.	۴۴
جدول ۳-۳- آزمایش های طراحی شده با استفاده از روش تاگوچی	۴۵
جدول ۳-۴- نمادهای استفاده شده در فرمول معیار ارزیابی کلی	۴۶
جدول ۳-۵- مواد اولیه مورد نیاز، مقدار و ترتیب اضافه کردن آن ها	۵۱
جدول ۳-۶- غلظت یون های موجود در محلول شبیه سازی شده بدن انسان	۵۲
جدول ۳-۷- نوع و مقدار نمک های بکار رفته در محلول فسفات بافر سالین	۵۲
جدول ۳-۸- لیست تجهیزات مورد استفاده در پروژه	۵۶
جدول ۳-۹- مشخصات پلیمر مورد استفاده در پروژه	۵۶
جدول ۴-۱- پارامترهای شبکه (a و c)، اندازه دانه و میزان کرنش شبکه محاسبه شده.	۶۲
جدول ۴-۲- پارامتر شبکه و حجم واحد شبکه ارائه شده در کارت استاندارد JCPDS با شماره کارت	۶۷
جدول ۴-۳- نتایج یون سنجی به روش پلاسما یون القایی از پودر های منیزیم فلئورآپاتیت.	۶۷
جدول ۴-۴- نتایج حاصل از اندازه گیری قطر گره های ایجاد شده، اندازه نانوذرات کلوخه شده	۷۷
جدول ۴-۵- تحلیل واریانس (ANOVA) مربوط به اثر عوامل بر روی قطر گره های ایجاد شده.	۷۷
جدول ۴-۶- شرایط بهینه نسبی هر پارامتر به منظور به دست آوردن نمونه بهینه با استفاده از مدل تاگوچی.	۷۸
جدول ۴-۷- برخی از ویژگی های شیمیایی - فیزیکی کلروفرم، متانول و اتانول.	۸۱
جدول ۴-۸- اندازه قطر الیاف تهیه شده در سیستم های حلال مختلف.	۸۲
جدول ۴-۹- اندازه قطر متوسط (بر حسب نانومتر) و انحراف استاندارد نانوالیاف ساخته شده.	۸۴
جدول ۴-۱۰- اثر نوع جمع کننده بر روی اندازه قطر الیاف (بر حسب نانومتر).	۸۶
جدول ۴-۱۱- خواص مکانیکی داربست های پلی کاپرولاکتون خالص و نانو کامپوزیتی	۹۵
جدول ۴-۱۲- رفتار فرایند اصلاح سازی سطحی نانوذرات منیزیم فلئوریدروکسی آپاتیت خالص	۱۱۷

نمادها

Ch	کلروفرم	cm	سانتی متر
DC	دی کلرومتان	kV	کیلوولت
DMF	دی متیل فرمامید	% w/v	درصد وزنی/حجمی
ANOVA	تحلیل واریانس	% w/w	درصد وزنی/وزنی
FA0	هیدروکسی آپاتیت	% v/v	درصد حجمی/حجمی
FA25	فلوئور هیدروکسی آپاتیت ۲۵ درصد	PCL	پلی کاپرولاکتون
FA50	فلوئور هیدروکسی آپاتیت ۵۰ درصد	nMg-FA/PCL	نانو کامپوزیتی پلی کاپرولاکتون - منیزیم فلوئور هیدروکسی آپاتیت
FA75	فلوئور هیدروکسی آپاتیت ۷۵ درصد	Et/Ch	کلروفرم-اتانول
FA100	فلوئور هیدروکسی آپاتیت ۱۰۰ درصد	Me/Ch	کلروفرم-متانول
Å	انگستروم	µm	میکرو متر
nm	نانومتر	MPa	مگاپاسکال
FA-Mg0	منیزیم فلوئور آپاتیت با صفر درصد جایگزینی منیزیم	Pure NPs	نانوذرات اصلاح نشده
FA-Mg5	منیزیم فلوئور آپاتیت با ۵ درصد جایگزینی منیزیم	Ile- NPs	نانوذرات اصلاح شده با ایزولوسین
FA-Mg10	منیزیم فلوئور آپاتیت با ۱۰ درصد جایگزینی منیزیم	Phe-NPs	نانوذرات اصلاح شده با فنیل آلانین
FA-Mg5-S	منیزیم فلوئور آپاتیت با ۵ درصد جایگزینی منیزیم تهیه شده به روش سل-ژل	Leu-NPs	نانوذرات اصلاح شده با لوسین
SBF	محلول شبیه سازی شده بدن		

فصل اول

مقدمه

ترمیم عیوب بزرگ استخوانی و بازخلق بافت استخوانی یکی از مهم‌ترین چالش‌های عصر حاضر است. با وجود روش‌های مختلف درمان مانند پیوند بافت از خود انسان، پیوند از حیوانات و یا انسان‌های دیگر، هنوز هیچ یک از این روش‌ها نتوانسته است درمان موفقی را فراهم آورد. مهندسی بافت استخوان که تلفیقی از داربست‌های نانوکامپوزیتی سه بعدی متخلخل، سلول و مولکول‌های زیست فعال می‌باشد. یکی از بهترین گزینه‌ها برای بازخلق و خلق مجدد بافت استخوان است. هدف در مهندسی بافت، ساخت داربست‌های سه بعدی است که به منظور پرکردن عیوب و نواقص استخوانی، تحریک بدن برای بازخلق بافت از دست رفته و سرانجام بازآرایی دوباره بافت است [۱].

معماری فوق‌العاده استخوان باعث شده است که به صورت نانوکامپوزیت بیوسرامیکی از مواد آلی - معدنی باشد که دارای خواص مکانیکی عالی از جمله استحکام بالا و چقرمگی شکست مناسب است از طرفی دیگر بافت استخوانی و غضروفی آسیب دیده مشکلی است که سالانه برای میلیون‌ها نفر در سراسر جهان پدید می‌آید. از سوی دیگر، بیماری‌های مربوط به استخوان و غضروف اثرات عمیق اقتصادی در سیستم بهداشت و درمان جامعه بر جای می‌گذارد که اهمیت قابل توجهی دارد. بازخلق و ترمیم بافت اسکلت استخوان توسط مهندسی بافت، در بسیاری از جوامع علمی مورد مطالعه قرار گرفته است. همچنین نتایج پژوهش‌های حیوانی و بالینی در این زمینه نیز مطلوب گزارش شده است. رایج‌ترین رویکرد در زمینه مهندسی بافت استفاده از سلول‌ها و یا سلول‌های تمایز یافته^۱ بر روی داربست‌های زیست تخریب پذیر^۲ است. این سلول‌ها در بیوراکتورها و قبل از کاشت در محل نقص، کشت داده شده است [۱].

1 Cell differentiation
2 Biodegradable

پیشرفت‌های اخیر در زمینه طراحی و بکارگیری مواد پلیمری زیست سازگار^۱ و روش‌های ساخت نانومواد متخلخل رو به گسترش است و در این راستا نانوفناوری از جایگاه ویژه‌ای برخوردار می‌باشد. طراحی داربست باید ویژگی‌های خاصی مانند تخلخل مناسب، زیست سازگاری^۲ و همچنین تطابق با نواقص فردی^۳ (مانند شکل و یا اندازه خاص) را برآورده سازد. نانوفناوری، توانمندی تولید مواد، ابزارها و سیستم‌های جدید با در دست گرفتن کنترل در سطح مولکولی و اتمی و استفاده از خواص آن‌ها در مقیاس نانو می‌باشد [۱].

بزرگ‌ترین چالش مهندسی بافت، طراحی و ساخت داربست زیست تخریب پذیری است که ساختاری با تخلخل مناسب داشته باشد و در برابر بارهای وارد شده به بدن استحکام لازم را داشته باشد. همچنین ساختار خود را تا پایان مدت زمان مناسبی حفظ نماید [۱]. نانوفناوری در این رابطه نیز از توانمندی قابل توجهی برخوردار است و این امکان را برای محققان فراهم ساخته است.

مهندسی بافت مربوط به زمینه‌های مختلف علمی و به صورت رشته‌ای با چند زمینه علمی متفاوت تعریف می‌شود که از اصول مهندسی و علوم زیستی برای بهینه سازی مواد بیولوژیکی برای بازخلق، ترمیم و یا بهبود بافت استفاده می‌شود [۲]. این رشته پیشنهادات بسیار جالبی برای ترمیم و بازخلق ارگان‌ها و نیز بافت‌های مختلف موجودات زنده دارد. مواد و تکنولوژی ساخت در مهندسی بافت به صورت طراحی موقت، ماتریکس‌های برون سلولی مصنوعی (داربست‌ها) اهمیت دارد. این داربست‌ها تشکیل بافت سه بعدی را پشتیبانی می‌کنند [۳].

با استفاده از مهندسی بافت استخوان بیو مواد از سلول‌های استئوبلاست بالغ تا سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان موفقیت‌های بزرگی را در مدل‌های حیوانی بدست آورده اند. اگر چه اکثر مطالعات در جوندگان انجام شده است اما برخی از مطالعات نیز در خصوص کاربردهای اورتوپدی (به عنوان مثال در نقص استخوان^۴) بر روی حیوانات بزرگ تر نیز صورت گرفته است [۴، ۵]. علی رغم موفقیت‌های بالینی محدود، محققان نمی‌توانند با استفاده از مدل‌های حیوانی جوندگان پیش بینی‌های مناسبی داشته باشند [۶]. با توجه به اندازه کوچک تر نقص در جوندگان قابل درک است که بازخلق استخوان نسبت به انسان و نیز عدم وجود عروق در نواقص انسانی بزرگ، بسیار بیشتر باشد و به احتمال زیاد پس از کاشت بیو ماده در بسیاری از منجر به مرگ سلولی پس از کاشت بیو ماده می‌شود [۲].

چالش بزرگ مهندسی مواد در زمینه مهندسی بافت، کنترل دقت و تکرارپذیری ساخت داربست‌های نانوکامپوزیتی است که به منظور استاندارد سازی روند ساخت آن‌ها در مقیاس صنعتی در آینده، ساخته می‌شوند. روش‌های متنوعی برای ساخت داربست با اهداف مهندسی بافت وجود دارد. همچنین مواد کامپوزیتی و یا پلیمرهای مختلفی (طبیعی و یا مصنوعی) می‌تواند در ساخت داربست‌های نانوساختار مورد استفاده قرار گیرد. امروز ریزساختارهای مختلفی با جنس‌ها و روش‌های مختلف در حال ساخت و بهینه سازی است. با این حال، هر یک معایبی نیز دارند. از جمله: فقدان کنترل درصد تخلخل داربست، محدوده وسیع اندازه ذرات، توزیع غیریکنواخت حفرات و حضور بقایای حلال سمی در داربست [۶].

از میان روش‌های موجود برای ساخت داربست‌های نانوکامپوزیتی مهندسی بافت، فرایند الکترورسی روش ساده‌ای است که داربست‌های نانوکامپوزیتی با تخلخل بالای ۹۰ درصد ایجاد می‌کند. داربست‌های نانوکامپوزیتی ایجاد شده در این روش، دارای ریزساختار لیفی شکل با قطر نانومتری می‌باشد [۷]. داربست‌های نانوکامپوزیتی الکترورسی شده

1 Biocompatible
2 Biocompatibility
3 Individual defects
4 Bone Defect

مشابه با ماتریکس خارج سلولی^۱ است. همچنین به دلیل ویژگی‌های ساختاری این داربست‌های نانوکامپوزیتی پاسخ‌های مثبت داربست در برابر سلول‌های کاشته شده در سطح را (مانند افزایش چسبندگی^۲، توزیع و تکثیر سلولی^۳) در شرایط آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد [۸ و ۹].

الکترورسی در اوایل دهه ۱۹۳۰ برای اولین بار معرفی شد. داربست‌های نانوکامپوزیتی زیست‌تخریب‌پذیر کاربرد فراوانی در مهندسی بافت استخوان دارد. این داربست‌ها علاوه بر نانو ساختار بودن آن‌ها باید ویژگی‌های خاص دیگری نیز داشته باشد. از جمله این ویژگی‌ها، زیست‌تخریب‌پذیری آن‌هاست که چسبندگی و فعالیت سلولی را افزایش می‌دهد. در این راستا پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. پلیمرها بستر مناسبی را برای رشد و تکثیر سلولی فراهم می‌سازد. در ضمن نرخ تخریب پلیمر و سرعت رشد سلولی باید با هم مطابقت داشته باشد. بدین منظور از پلیمرهای مصنوعی و طبیعی استفاده می‌شود [۱۰]. داربست‌های پلیمری خالص با هدف مهندسی بافت با کاربری بافت استخوانی به دلایل متعددی محدود شده است. از جمله این دلایل می‌توان به خواص مکانیکی ضعیف این داربست‌ها اشاره کرد. از طرف دیگر این مواد بر عکس بیوسرامیک‌ها انعطاف‌پذیری مطلوبی دارند. با توجه به این که بیش از ۶۰ درصد بافت استخوانی از هیدروکسی کربنات آپاتیت در زمینه بافت آلی لیفی شکل قرار گرفته است، به نظر می‌رسد بهترین گزینه برای داربست‌های نانوکامپوزیتی مهندسی بافت استخوانی، استفاده از داربست‌های با زمینه پلیمری همراه با نانوذرات و یا نانوالیاف سرامیکی مانند هیدروکسی آپاتیت^۴ باشد [۷]. طراحی کامپوزیت‌ها این فرصت را ارائه می‌دهد که بتوان داربست‌های مهندسی بافت با خواص زیست‌فعال و زیست‌تخریب‌پذیری بهینه شده، تهیه کرد. می‌توان با کمک تلفیقی از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر و فازهای سرامیکی زیست‌فعال خواص فیزیکی، بیولوژیکی و مکانیکی داربست‌ها را بهینه کرد [۱۰].

هدف از پژوهش حاضر؛ طراحی، ساخت و مشخصه‌یابی داربست‌های نانوکامپوزیتی پلیمر - منیزیم فلئوئور هیدروکسی آپاتیت در جهت ترمیم و بازخلق دوباره بافت استخوان می‌باشد. در ابتدا نانوذرات منیزیم فلئوئور آپاتیت با روش آلیاژسازی مکانیکی و سل ژل تهیه شده است. سپس داربست‌های نانومتری مرکب از پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر همراه با مقادیر مختلفی از نانوذرات منیزیم فلور آپاتیت و با روش الکترورسی ساخته شد. به منظور بهینه‌سازی داربست، مشخصه‌یابی و ارزیابی و نیز تعیین خواص مکانیکی انجام گرفت. در نهایت برای بهبود پراکندگی و خواص مختلف نانوذرات بیوسرامیکی در زمینه پلیمری، سطح نانوذرات منیزیم فلئوئور هیدروکسی آپاتیت با استفاده از آمینواسیدهای مختلف به عنوان مولکول‌های اصلاح‌کننده سبز اصلاح شد. سپس اثر هر یک از آمینواسیدهای مورد نظر در محلول آلی و نیز محلول پلیمری مورد ارزیابی قرار گرفت. در نهایت نانوذرات اصلاح شده به منظور ساخت داربست نانوکامپوزیتی مورد استفاده قرار گرفت. سپس نحوه توزیع نانوذرات درون زمینه پلیمری بررسی شد. همچنین خواص زیست‌فعال و زیست‌اضحالی ارزیابی شد و آزمون کشت سلول برای سنجش چسبندگی سلولی داربست‌های نانوکامپوزیتی ساخته شده به اجرا در آمد.

1 Extracellular matrix (ECM)

2 Cell adhesion

3 Cell proliferation

4 Hydroxyapatite (HA)

فصل دوم مروری بر منابع

۲-۱- نانو فناوری

در ۱۰ تا ۱۵ سال گذشته، پیشرفت در علوم و فناوری نانو همراه با روش‌های جدید برای ساخت، مطالعه و اصلاح نانوذرات و نانو ساختارها بوده است. گسترش و پیشرفت در این زمینه ناشی از پیشرفت در فناوری نانو است. فناوری نانو از دو دیدگاه مهم است: یکی این که خواص شیمیایی مختص هر عنصر را در سیستم‌های نانومتری بررسی می‌کند و مسائل بنیادی جدیدی را در این علم پایه‌ریزی می‌کند. دیگر این که علم فناوری نانو می‌تواند به ساخت، اصلاح و پایداری نانوذرات منفرد کمک کند و همچنین به تهیه نانو ساختارهای خودآرا کمک می‌کند. به هر حال تغییر خواص ساختارهای تهیه شده توسط تغییر اندازه و شکل نانو ذرات به طور دلخواه امکان‌پذیر است [۱۱]. فناوری نانو در مرحله سریعی از پیشرفت است و هنوز سوالات زیادی در مورد تعاریف و واژه‌ها وجود دارد.

با وجود تمام موفقیت‌های فناوری نانو، هنوز نمی‌توان یک جواب عمومی به این سوال که چگونه اندازه‌ی ذرات بر روی خواص آن‌ها موثر است، پاسخ داد. نانوذرات فلزی کم‌تر از ۱۰ نانومتر انرژی اضافی دارند که باعث می‌شود فعالیت شیمیایی بالایی داشته باشند. ذرات در حدود ۱ نانومتر برای شرکت در واکنش‌ها نیاز به انرژی فعال سازی ندارند و به راحتی در فرایندهای کلوخه شدن شرکت می‌کنند که در نتیجه به تشکیل مواد با خصوصیات جدید در فرایند تشکیل نانوذرات فلزی و یا واکنش با دیگر مواد شیمیایی می‌شود. منبع انرژی چنین ذراتی به دلیل باندهای ایجاد نشده اتم‌های سطح و نزدیک سطح است که باعث افزایش غیر عادی پدیده‌ها و واکنش‌های سطح می‌شود [۸]. توضیح رابطه بین اندازه و فعالیت شیمیایی یک ذره اغلب مهم‌ترین مساله در فناوری نانو است. برای نانوذرات، دو نوع اثرات اندازه مشاهده شده است [۱۲]:

۱- اثر ذاتی یا درونی که به دلیل تغییرات ویژه در سطح مواد توده‌ای و خواص شیمیایی یک ذره است.

۲- اثرات خارجی که به دلیل بستگی اندازه به عنوان فاکتورهای خارجی است و به اثرات داخلی وابسته نیست. در محدوده خاصی از قطر ذرات، اندازه ذرات بر روی خواص آن‌ها مؤثر است که این تاثیر برای ذرات کوچک‌تر، بیشتر است. در جایی که وابستگی‌ها نامنظم خواص - اندازه ذره حکم فرماست، از نظر فناوری نانو مطلوب‌تر است [۸].

فناوری نانو ساخت و خواص شیمیایی ذرات با اندازه‌ی زیر ۱۰ نانومتر را در طی یک مسیر مطالعه می‌کند. اگرچه بیشتر انتقالات جالب بیشتر در ناحیه زیر ۱ نانومتر ایجاد می‌شود. توضیح مکانیسم‌هایی که بر روی فعالیت ذرات و اندازه‌های ۱ نانومتر و زیر آن وجود دارد. در شیمی مدرن اغلب مسائل اصلی‌اند؛ به این دلیل است که تعداد ذرات به صورت تابع کوانتومی در برابر اندازه آن‌ها است [۸].

وابستگی فعالیت شیمیایی بر روی اندازه ذرات واکنش دهنده با این حقیقت که خواص اتم‌های مجزای عناصر به خوبی خوشه‌ها و نانوذرات‌اند، توضیح داده می‌شود که خواص آن‌ها با خواص ماکروذرات متفاوت است. برای فهمیدن و تجزیه نسبی وابستگی خواص شیمیایی به اندازه ذرات می‌توان مقایسه‌ای را بین عکس‌العمل انواع مواد، نانوذرات و خوشه با تغییر اندازه آن‌ها انجام داد [۱۳]. تعیین رابطه بین اندازه و خواص آن‌ها از عنصر تا عنصر دیگری متفاوت است و باید برای عنصری به طور ویژه بررسی شود. در فناوری نانو، برهم‌کنش هر ذره با محیط، ویژه و مخصوص است. هنگام مطالعه خواص انفرادی چنین ذراتی باید بر روی تغییرات کیفی خواص ذرات به صورت تابعی از اندازه توجه شود [۸].

اثرات اندازه داخلی در شیمی می‌تواند بوسیله تغییرات ساختار ذرات و افزایش مناطق الکترونی به وسیله سطح ایجاد شده انجام شود. خواص سطح بر روی پایداری و واکنش‌پذیری ذرات موثر است. برای تعداد کمی از اتم‌های جذب شده بر روی سطح، واکنش شیمیایی نمی‌تواند در حجم بی‌نهایت بزرگی انجام شود که به دلیل تناسب سطوح نانوذرات و واکنش‌گر است.

واکنش‌های سینتیکی در مقیاس‌های کوچک با واکنش سینتیکی کلاسیک متفاوت است. که به دلیل انعطاف‌پذیری غلظت ذرات واکنش‌گر است. واکنش‌ها شامل مقادیر کمی از مولکول‌های واکنش‌گر است که توسط رابطه‌ی گسترده انعطاف‌پذیری تعداد واکنش‌گرها شناسایی می‌شود. این فاکتور توسط تغییرات غلظت واکنش‌گرها در طی زمان بر روی سطوح نانوذرات با اندازه متفاوت است که می‌تواند یک نتیجه برای فعالیت متفاوت‌شان باشد [۱۴].

همان‌طور که قبلاً بیان شد در نانوذرات، مقادیر قابل توجهی از اتم‌ها بر روی سطح قرار دارد که با کاهش اندازه ذرات این مقدار افزایش می‌یابد. این پدیده باعث افزایش انرژی سیستم می‌شود که نتایج ترمودینامیکی نامشخصی را ایجاد می‌کند. نظیر وابستگی اندازه ذرات با نقطه ذوب نانوذرات، واکنش‌پذیری ذرات، دمای انتقالات اشکال بلوری مختلف، افزایش حلالیت و شیف در تعادلات شیمیایی [۸].

مطالعات تئوری و آزمایشگاهی ترمودینامیک ذرات کوچک تصدیق می‌کند که اندازه ذرات همانند سایر متغیرهای ترمودینامیکی یک متغیر فعال در تعیین حالت و واکنش‌پذیری سیستم است. اندازه ذرات می‌تواند معادل دما فرض شود. به علاوه دریافته‌اند که تغییرات اندازه ذرات نانوکریستال‌های فلزی انتقالات فلزی - غیر فلزی را نیز کنترل می‌کند [۱۵]. این پدیده برای ذراتی با اندازه ۱-۲ نانومتر دیده شده است. مطالعات تئوری بر روی ذرات طلا نشان داده است که با کاهش اندازه ذرات، فاصله‌ی متوسط بین اتمی افزایش می‌یابد [۱۶].

به عنوان یک قانون، نانوذرات هنگامی که برهم‌کنشی با محیط اطراف خود نداشته باشند، به صورت ذرات کاملاً پراکنده و تک‌پاش وجود خواهند داشت که به دلیل فعالیت بالای آن‌ها، این پدیده فقط در محیط خلا انجام می‌شود.

البته مطالعات بر روی نانوذرات نقره با اندازه‌های متفاوت نشان می‌دهد که خواص نوری این نانوذرات در خلا و نیز در فشارهای بالای ناشی از گاز آرگون در دماهای پایین یکسان است [۱۷]. این نانوذرات از رسوبگذاری در آرگون جامد تهیه شده‌اند. طیف اسپکتروسکوپی جرمی خوشه‌های حاوی ۱۰ تا ۲۰ اتم نقره نشان می‌دهد که در فاز گاز، این ذرات از هم جدا اند. برهم کنش اتم‌های خوشه فلزی با یک سطح جامد یک پدیده خارجی است. فرایندهای انجام شده وابسته به خواص سطح و انرژی ذرات ذخیره شده دارد [۸].

مساله مهم در فناوری نانو یافتن توضیحی برای رابطه‌ی بین اندازه ذرات و فعالیت شیمیایی آن‌ها است. بر طبق داده‌های آزمایشگاهی متفاوت تعیین می‌شود که اثرات اندازه در شیمی پدیده‌ای است که تغییرات کیفی آشکاری را در خواص شیمیایی و واکنش‌پذیری آن‌ها با تغییرات تعداد اتم‌ها و مولکول‌ها هر ذره ایجاد می‌کند [۸].

در فناوری نانو هنگامی که اثر اندازه ذرات بر روی خواص آن‌ها مطالعه می‌شود؛ از مهم‌ترین فاکتورها، تاثیرگذار ناحیه سطحی ذرات و ماهیت لیگاندهای پایدار کننده اطراف آن است. بر طبق برخی از نگرش‌ها حل این مساله توسط پیدا کردن انرژی‌های متقارن در بالاترین اوربیتال مولکولی پر^۱ و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی خالی^۲ ذرات است که این انرژی‌ها تابعی از اندازه ذره می‌باشد. بر طبق نگرش‌های دیگر، شکل نانوذره است که اجازه می‌دهد در شرایط بهینه شده در واکنش‌ها شرکت کند [۸ و ۱۸].

۲-۲- بررسی ساختار استخوان

استخوان کامپوزیت بیوسرامیکی است که دارای خواص مکانیکی عالی از جمله استحکام بالا و چقرمگی شکست مناسب است. به همین دلیل می‌توان عنوان کرد که معماری فوق العاده‌ای از کامپوزیت مواد آلی - معدنی است [۱۹]. شرایط مختلف بارگذاری و تحمل بار استخوان بر روی توسعه ساختارهای میکروسکوپی استخوان موثر است. به طوری که شکل، خواص مکانیکی و توزیع فضایی ساختار استخوان بسته به کاربرد آن با دقت طراحی شده است. بیشتر از ۲۰۶ نوع استخوان در بدن یافت می‌شود که برخی از آن‌ها عبارتند از استخوان‌های بلند پا، استخوان کوتاه مچ دست و مچ پا، استخوان‌های تخت در جناق سینه و جمجه، استخوان‌های نامنظم لگن و مهره‌ها [۲۰].

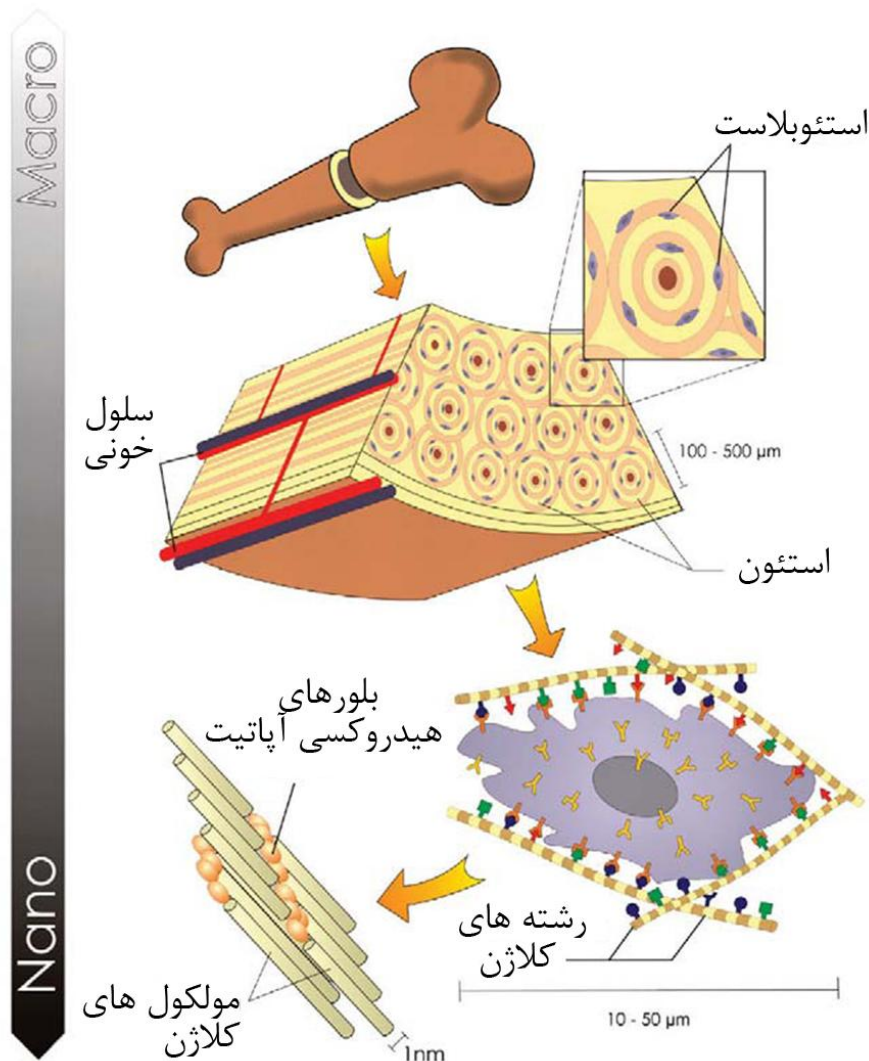
بافت استخوان به دو دسته الگوی متراکم (قشر فشرده استخوان^۳) و یا الگوی میله‌ای (استخوان اسفنجی^۴) تقسیم بندی می‌شود. همانطور که در تمام اندام‌های بدن، بافت استخوانی به صورت بافت متوالی است که مقیاس آن از ماکرو (سانتی متر) تا محدوده نانومتر ماتریکس برون سلولی گسترش یافته است (شکل ۲-۱) [۲۱].

1 Lowest unoccupied molecular orbital (LUMO)

2 Highest occupied molecular orbital (HOMO)

3 Cortical bone

4 Cancellous bone



شکل ۲-۱- ساختار استخوان در مقیاس های طولی متفاوت [۲۲].

زمینه برون سلولی استخوان شامل ترکیب آلی معدنی نشده (عمدتا کلاژن نوع ۱) و ترکیب معدنی (متشکل از فلس های کربنات آپاتیت معدنی شده با ضخامت ۴ نانومتر) می باشد. علاوه بر این، بیش از ۲۰۰ نوع مختلف از ماتریکس پروتئینی غیر کلاژنی (گلیکوپروتئین ها، پروتوگلیکان، سیالوپروتئین ها) وجود دارد که به ایجاد سیگنال های برون سلولی کمک می کند. ساختار نانوکامپوزیتی (الیاف کلاژن انعطاف پذیر و محکم که با کمک هیدروکسی آپاتیت تقویت شده است) استحکام فشاری بالا و چقرمگی شکست مناسب استخوان را ایجاد می کند [۲۳].

۲-۳- مکانیزم تشکیل استخوان

اگرچه ساختار استخوان به روشنی مورد بررسی قرار گرفته است اما نحوه شکل گیری آن به صورت معما باقی مانده است. برای مثال، اگرچه محققان می توانند ساختار رشته ای را بازخلق نمایند اما در مطالعات آزمایشگاهی فرایند تبلور، حتی نتوانسته اند تراز اصلی نانوساختارهای استخوان را بازخلق نمایند. تحقیقات بسیاری در زمینه مراحل مختلف معدنی شدن استخوان و نیز معدنی شدن طبیعی تاندون بوقلمون صورت گرفته است. بسیاری از این مطالعات در بین سال های ۱۹۶۰-۱۹۷۰ در زمانی که مکانیزم تشکیل استخوان به شدت مورد بحث بود انجام گرفته است. برخی از

پژوهشگران استدلال می‌کنند که کریستال از طریق فرایند تبلور معمولی (هسته زایی و رشد) صورت می‌گیرد. در حالی که تعداد اندک شماری از دانشمندان عقیده دارند که فسفات کلسیم آمورف^۱ به عنوان پیش ماده است. برای کاهش اختلافات مشاهده شده، پیشنهاد شده است که در واقع ماده آمورف در بافت معدنی شده پاراکریستالین^۲ معدنی شده است (به عنوان مثال از دست دادن بلورینگی دور برد در نتیجه کاهش عیوب شبکه). این ماده ممکن است توسط روش‌های معمولی تحلیلی مشاهده نشود [۲۴ و ۲۵]. فازهای بلورین نیمه پایدار مختلف (مانند اکتاکلسیم فسفات^۳ و بروشیت)، به عنوان پیش‌سازهای زودگذر در تبدیل به هیدروکسی آپاتیت در تشکیل استخوان و دندان نقش دارند. همچنین شواهد اسپکتروسکوپی نشان می‌دهد که پیوندی در 945 cm^{-1} وجود دارد که به بی‌نظمی بالای ساختار نسبت داده می‌شود [۲۳].

فرض بر این است که در مراحل میانی اکتاکلسیم فسفات و یا تری کلسیم فسفات می‌تواند در طول مسیر فاز ترمودینامیکی پایدارتری از هیدروکسی آپاتیت ایجاد کند [۲۶].

۲-۴- نیاز درمانی بازخلق استخوان

توانایی بالای بازخلق استخوان به خصوص در افراد جوان تر بدان معنی است که اکثر شکستگی‌ها بدون نیاز به مداخله انسان بازخلق می‌شود. با وجود این در نواقص استخوانی بزرگ مانند برداشتن تومور استخوان و یا شکستگی‌های شدید به دلیل ترمیم نشدن استخوان، نیاز به قالبی برای بازخلق و هدایت آن وجود دارد در حال حاضر استفاده از روشی به نام پیوند از خود^۴ با استفاده از وسایل استاندارد از جنس طلا، سلول‌های استخوانی از مکانی با بارگذرای پایین بار (مانند لگن خاصره) برداشته می‌شود و سپس به مکان مورد نظر در خود بیمار پیوند زده می‌شود [۲۶]. پیوند استخوان به بیمار از نظر بالینی نتیجه مطلوبی را ارائه می‌دهد. با این وجود استفاده از این روش به دلیل عوارض پس از آن برای فرد اهدا کننده، به شدت کاهش یافته است. بنابراین جستجو برای استراتژی‌های جدید بازخلق استخوان به عنوان یکی از اولویت‌های کلیدی در درمان دردهای طاقت فرسا در دستور کار قرار گرفته است [۲۵]. همچنین افزایش صدمات استخوانی، افزایش چالش‌های پزشکی، اجتماعی و اقتصادی همراه با پیری جمعیت، سازمان بهداشت جهانی و سازمان ملل متحد را بر آن داشته است که دهه ای را به نام "دهه ابتکار جهانی استخوان و مفاصل" نامگذاری کنند [۲۶].

سیر تکاملی ترمیم و بازخلق استخوان را می‌توان به سه بخش زیر تقسیم بندی کرد:

(۱) **گذشته؛ خروج بافت:** برای قرن‌ها هنگامی که بافتی تحت تاثیر بیماری قرار می‌گرفت یا آسیب می‌دید، دانشمندان محدودیت‌های زیادی برای خروج این بافت داشتند. خروج مفاصل، دندان‌ها و یا ارگان‌ها فقط شانس ادامه زندگی بیمار را کمی بیشتر می‌نمود. در طول قرن گذشته وضعیت در حال تغییر بوده است. کشف پنی سیلین و سایر آنتی بیوتیک‌ها، عملیات استریل کردن وسایل پزشکی و واکسیناسیون موجب هر چه بیشتر شدن میانگین سنی بشر شد. میانگین سنی انسان‌ها بالا رفته و حداکثر طول عمر به بیش از هشتاد سال رسیده است [۲۶].

(۲) **حال؛ تعویض بافت:** در حدود سی سال پیش با تعویض بافت، انقلابی در پزشکی به وجود آمد و عملیات انتقال و کاشتن امکان پذیر شد. همچنین پیوند از بدن بیمار و نیز پیوند از سایر انسان‌ها به بیمار امکان پذیر

1 Amorphous Calcium Phosphate (ACP)

2 Paracrystalline

3 Octacalcium Phosphate (OCP)

4 Autografting